Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For hjælp, send venligst en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge VAQTA sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for VAQTA.

VAQTA® (Hepatitis A-vaccine, inaktiveret)
Suspension til intramuskulær injektion
Førstegangsgodkendelse i USA: 1996

----------------------------INDIKATIONER OG BRUG-----------------------------

VAQTA er en vaccine, der er indiceret til forebyggelse af sygdom forårsaget af hepatitis A-virus (HAV) hos personer på 12 måneder og derover. Den primære dosis bør gives mindst 2 uger før forventet eksponering for HAV. (1.1)

----------------------- DOSERING OG ADMINISTRATION -----------------------

• Kun til intramuskulær administration. (2)
- Børn/unge: Vaccinationen består af en primær dosis på 0,5 ml administreret intramuskulært og en boosterdosis på 0,5 ml administreret intramuskulært 6 til 18 måneder senere. (2.1)
- Voksne: Vaccinationen består af en primær dosis på 1 ml administreret intramuskulært og en boosterdosis på 1 ml administreret intramuskulært 6 til 18 måneder senere. (2.1)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER ---------------------

Suspension leveres i fire varianter:
• 0,5 ml pædiatrisk dosis i enkeltdosishætteglas og præfyldte sprøjter. (3, 11, 16)
• 1 ml voksen dosis i enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter. (3, 11, 16)

--------------------------------KONTRAINDIKATIONER--------------------------------

VAQTA må ikke gives til personer med en historie med øjeblikkelige og/eller alvorlige allergiske eller overfølsomhedsreaktioner *(f.eks.* anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis A-vaccine eller med en anafylaktisk reaktion på neomycin. (4, 11)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----- ...

• Hætteglasproppen, sprøjtestemplets prop og spidshætte indeholder tør naturlatexgummi, der kan forårsage allergiske reaktioner hos latexfølsomme personer. (5.2)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------

De mest almindelige lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger (ÿ15%) rapporteret i forskellige kliniske forsøg på tværs af forskellige aldersgrupper, når VAQTA blev administreret alene eller samtidigt, var:
- Børn — 12 til 23 måneder: smerter/ømhed på injektionsstedet (37,0%), erytem på injektionsstedet (21,2%), feber (16,4% ved administration alene og 27,0% ved samtidig administration) (6,1)
- Børn/unge — 2 til 18 år: smerter på injektionsstedet (18,7%) (6,1)

• Voksne — 19 år og ældre: smerter, ømhed eller ømhed på injektionsstedet (67,0 %), varme på injektionsstedet (18,2 %) og hovedpine (16,1 %) (6,1 %)

For at rapportere MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af Merck & Co., Inc., på 1-877-888-4231 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

---------------------------------LÆGEMIDDELINTERAKTIONER---------------------------------

• Bland ikke VAQTA med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas. (7.1)

Se 17 for PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION og FDA-godkendt patientmærkning.

Revideret: XX/20XX

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG
1.1 Indikationer og anvendelse
2 DOSERING OG ADMINISTRATION
2.1 Dosering og tidsplan
2.2 Forberedelse og administration
3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Forebyggelse og behandling af allergiske vaccinereaktioner
5.2 Overfølsomhed over for latex
5.3 Ændret immunkompetence
5.4 Begrænsninger af vacciners effektivitet
6 BIVIRKNINGER
6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring
7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER
7.1 Brug sammen med andre vacciner
7.2 Brug med immunglobulin
7.3 Immunsuppressiv behandling
8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.1 Graviditet
8.2 Amning
8.4 Pædiatrisk brug
8.5 Geriatrisk brug
8.6 Immunkompromitterede personer
11 BESKRIVELSE
12 KLINISK FARMAKOLOGI
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER
14.1 Effektiviteten af VAQTA: Monroe-kliniske undersøgelse
14.2 Andre kliniske studier
14.3 Tidspunkt for administration af boosterdosis
14.4 Varighed af immunrespons
14.5 Samtidig administration af VAQTA og immunglobulin
14.6 Udskiftelighed af boosterdosis
14.7 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

1.1 Indikationer og anvendelse

VAQTA® [Hepatitis A-vaccine, inaktiveret] er indiceret til forebyggelse af sygdom forårsaget af hepatitis A-virus (HAV) hos personer på 12 måneder og derover. Den primære dosis bør gives mindst 2 uger før forventet eksponering for HAV.

Machine Translated by Google

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

KUN TIL INTRAMUSKULÆR ADMINISTRATION.

2.1 Dosering og tidsplan

Børn/ unge (12 måneder til 18 år): Vaccinationsplanen består af en primær dosis på 0,5 ml administreret intramuskulært og en boosterdosis på 0,5 ml administreret intramuskulært 6 til 18 måneder senere.

Voksne (19 år og ældre): Vaccinationsplanen består af en primær dosis på 1 ml administreret intramuskulært og en boosterdosis på 1 ml administreret intramuskulært 6 til 18 måneder senere.

Boosterimmunisering efter en anden producents hepatitis A-vaccine: En boosterdosis af VAQTA kan gives 6 til 12 måneder efter en primær dosis af HAVRIX *[se Kliniske studier (14.6)].*

2.2 Forberedelse og administration

Ryst enkeltdosishætteglasset eller den fyldte enkeltdosissprøjte godt for at opnå en let uigennemsigtig, hvid suspension før optrækning og brug. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det.
Kassér suspensionen, hvis den ikke fremstår homogen, eller hvis der er uvedkommende partikler tilbage, eller hvis der observeres misfarvning.

For enkeltdosis hætteglas, træk op og administrer hele dosis af VAQTA intramuskulært med en steril nål og sprøjte. Kassér hætteglasset efter brug.

For enkeltdosis-præfyldte sprøjter skal nålen fastgøres forsvarligt ved at dreje den med uret, og en dosis VAQTA skal administreres intramuskulært. Kassér sprøjten efter brug.

For voksne, unge og børn over 2 år er deltoidmusklen det foretrukne sted for intramuskulær injektion. For børn i alderen 12 til 23 måneder er det anterolaterale område af låret det foretrukne sted for intramuskulær injektion.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

Injektionsvæske, suspension fås i fire former:

- 0,5 ml pædiatrisk dosis i enkeltdosishætteglas og præfyldte sprøjter
- 1 ml voksen dosis i enkeltdosis hætteglas og præfyldte sprøjter

[Se Beskrivelse (11) for liste over vaccinekomponenter og Levering/ Opbevaring og håndtering (16).]

4 KONTRAINDIKATIONER

VAQTA må ikke gives til personer med en historie med øjeblikkelige og/eller alvorlige allergiske eller overfølsomhedsreaktioner *(f.eks.* anafylaksi) efter en tidligere dosis af en hepatitis A-vaccine, eller til personer, der har haft en anafylaktisk reaktion på nogen af komponenterne i VAQTA, inklusive neomycin *[se beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Forebyggelse og behandling af allergiske vaccinereaktioner

Der skal være passende medicinsk behandling og overvågning til rådighed for at håndtere mulige anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen *[se Kontraindikationer (4)].*

Machine Translated by Google

5.2 Overfølsomhed over for latex

Hætteglasproppen, sprøjtestemplets prop og spidshætte indeholder tør naturlatexgummi, der kan forårsage allergiske reaktioner hos latexfølsomme personer [se Levering/Opbevaring og håndtering (16)].

5.3 Ændret immunkompetence

Immunkompromitterede personer, herunder personer, der modtager immunsuppressiv behandling, kan have et nedsat immunrespons på VAQTA og er muligvis ikke beskyttet mod HAV-infektion efter vaccination *[se Anvendelse i specifikke populationer (8.6)].*

5.4 Begrænsninger af vacciners effektivitet

Hepatitis A-virus har en relativt lang inkubationsperiode (ca. 20 til 50 dage). VAQTA forhindrer muligvis ikke hepatitis A-infektion hos personer, der har en uopdaget hepatitis A-infektion på vaccinationstidspunktet. Vaccination med VAQTA resulterer muligvis ikke i en beskyttende reaktion hos alle modtagelige vaccinerede.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Sikkerheden ved VAQTA er blevet evalueret hos over 10.000 forsøgspersoner i alderen 1 år til 85 år. Forsøgspersonerne fik en eller to doser af vaccinen. Den anden (boosterdosis) blev givet 6 måneder eller mere efter den første dosis.

De mest almindelige lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger (ÿ15%) rapporteret i forskellige kliniske forsøg på tværs af forskellige aldersgrupper, når VAQTA blev administreret alene eller samtidigt, var:

• Børn — 12 til 23 måneder: smerter/ømhed på injektionsstedet (37,0%), erytem på injektionsstedet (21,2%), feber (16,4% ved administration alene og 27,0% ved samtidig administration).

• Børn/unge — 2 til 18 år: smerter på injektionsstedet (18,7 %) • Voksne — 19 år og ældre: smerter, ømhed eller ømhed på injektionsstedet (67,0 %), varme på injektionsstedet (18,2 %) og hovedpine (16,1 %)

Allergiske reaktioner

Lokale og/eller systemiske allergiske reaktioner, der forekom hos <1% af over 10.000 børn/unge eller voksne i kliniske forsøg uanset årsag, omfattede: kløe og/eller udslæt på injektionsstedet; bronkial konstriktion; astma; hvæsen; ødem/hævelse; udslæt; generaliseret erytem; urticaria; kløe; øjenirritation/kløe; dermatitis *[se Kontraindikationer (4) og Advarsler og forholdsregler (5.1)].*

Børn — 12 til 23 måneder gamle

På tværs af fem kliniske forsøg modtog 4374 børn i alderen 12 til 23 måneder en eller to doser VAQTA på 25 enheder, herunder 3885 børn, der modtog 2 doser VAQTA, og 1250 børn, der modtog VAQTA samtidig med en eller flere andre vacciner, herunder levende mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvaccine (MMR II®), levende skoldkoppevaccine (VARIVAX®), adsorberet difteri- og stivkrampetoksoider og acellulær kighostevaccine (Tripedia eller INFANRIX), levende mæslinge-, fåresyge-, røde hunde- og skoldkoppevaccine (ProQuad®), 7-valent pneumokokkonjugatvaccine (difteri CRM197, Prevnar) eller Haemophilus B-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat, PedvaxHIB®). Samlet set var racefordelingen af forsøgspersonerne som følger: 64,7 % kaukasiske; 15,7 % latinamerikanere; 12,3 % sorte; 4,8 % andre; 1,4 % asiater; og 1,1 % indfødte amerikanere. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 51,8 % mænd og 48,2 % kvinder.

Machine Translated by Google

I et åbent klinisk forsøg blev 653 børn i alderen 12 til 23 måneder randomiseret til at modtage en første dosis VAQTA sammen med ProQuad og Prevnar (N = 330) eller en første dosis ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine samtidigt, efterfulgt af en første dosis VAQTA 6 uger senere (N = 323). Cirka 6 måneder senere modtog forsøgspersonerne enten den anden dosis ProQuad og VAQTA samtidigt eller den anden dosis ProQuad og VAQTA separat. Racefordelingen af forsøgspersonerne var som følger: 60,3 % kaukasiske; 21,6 % afroamerikanere; 9,5 % latinamerikanere; 7,2 % andre; 1,1 % asiatiske; og 0,3 % indfødte amerikanere. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 50,7 % mænd og 49,3 % kvinder.

Tabel 1 viser forekomsten af udsatte lokale reaktioner på VAQTA-injektionsstedet og forekomsten af forhøjede temperaturer (ÿ39,4 °C og ÿ39,2 °C), der forekom inden for 5 dage efter hver dosis VAQTA, og forhøjede temperaturer >34 °C i i alt 14 dage efter vaccination. Forekomsten af disse hændelser blev registreret dagligt på dagbogskort. Tabel 2 viser forekomsten af uopfordrede systemiske bivirkninger, der forekom inden for 14 dage hos ÿ5 % i enhver gruppe efter hver dosis VAQTA.

Tabel 1: Forekomst af udsatte lokale bivirkninger på VAQTA-injektionsstedet og forhøjede temperaturer Efter hver dosis VAQTA hos raske børn i alderen 12-23 måneder, der får VAQTA alene eller samtidig med ProQuad og PREVNAR*

	Dosis 1		Dosis 2	
Bivirkning: Dag 1-5 medmindre andet er angivet	**VAQTA alene**	**VAQTA + ProQuad + Prevnar samtidig**	**VAQTA alene**	**VAQTA + ProQuad samtidig**
Bivirkninger på injektionsstedet	N=274	N=311	N=251	N=263
Erytem på injektionsstedet	11,7%	9,6%	12,7%	9,5%
Smerter/ømhed på injektionsstedet	15,3%	20,9%	20,3%	17,5%
Hævelse på injektionsstedet	9,5%	6,8%	7,6%	6,1%
Temperatur > 38 °C eller feber (dag 1-14)	12,4%	35,7%	10,8%	10,3%
	N=243	N=285	N=221	N=237
Temperatur ÿ 100,4°F 10,3% Temperatur ÿ 102,2 °F		16,8%	10%	4,2%
2,1% *Pneumokok 7-valent konjugatvaccine		3,5%	2,3%	2,5%

N=antal forsøgspersoner, for hvilke der er data tilgængelige.

Tabel 2: Forekomst af uopfordrede systemiske bivirkninger ÿ5% i enhver gruppe efter hver dosis VAQTA hos raske Børn i alderen 12-23 måneder, der får VAQTA alene eller samtidig med ProQuad og PREVNAR*

	Dosis 1		Dosis 2	
Bivirkning: Dag 1-14	**VAQTA alene**	**VAQTA + ProQuad + PREVNAR samtidig**	**VAQTA alene**	**VAQTA + ProQuad samtidig**
	N=274	N=311	N=251	N=263
Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet				
Irritabilitet	3,6%	6,1%	2,8%	2,7%
Infektioner og angreb				
Infektion i de øvre luftveje	3,3%	6,1%	4,8%	5,7%
Hud- og subkutane vævslidelser				
Dermatitis-ble	1,1%	6,1%	2,4%	3,4%

*Pneumokok 7-valent konjugatvaccine

I fase I af et åbent, multicenter, randomiseret studie blev børn på 15 måneder randomiseret til at modtage den første dosis VAQTA alene (N=151) eller samtidig med PedvaxHIB og INFANRIX (N=155); en anden gruppe børn på 15 måneder blev randomiseret til at modtage den første dosis VAQTA alene (N=152) eller samtidig med PedvaxHIB (N=159). Alle grupper modtog den anden dosis VAQTA alene mindst 6 måneder efter den første dosis. Racefordelingen af forsøgspersonerne i fase I-studiet var: 63,9 % kaukasiske; 17,5 % latinamerikanske; 14,7 % sorte; 2,6 % andre; og 1,3 % asiatiske. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 54,0 % mænd og 46,0 % kvinder. I fase II af dette studie modtog yderligere 654 børn i alderen 12-17 måneder den første dosis VAQTA alene efterfulgt af den anden dosis VAQTA 6 måneder senere. Racefordelingen af studiedeltagerne i fase II var: 66,1 % kaukasiske; 10,6 % latinamerikanske; 16,8 % sorte; 4,7 % andre; og 1,5 % asiatiske. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 51,2 % mænd og 48,8 % kvinder.

Machine Translated by Google

Tabel 3 viser forekomsten af udsatte lokale reaktioner på VAQTA-injektionsstedet og forekomsten af forhøjede temperaturer (ÿ38 °C og ÿ39 °C), der forekom inden for 5 dage efter hver dosis VAQTA, og forhøjede temperaturer >34 °C i i alt 14 dage efter hver dosis VAQTA. Forekomsten af disse hændelser blev registreret dagligt på dagbogskort. Tabel 4 viser forekomsten af uopfordrede systemiske bivirkninger, der forekom inden for 14 dage ved ÿ5 % efter hver dosis VAQTA.

Tabel 3: Forekomst af udsatte lokale bivirkninger på VAQTA-injektionsstedet og forhøjede temperaturer Efter hver dosis VAQTA hos raske børn i alderen 12-23 måneder, der får VAQTA alene eller samtidig med PedvaxHIB med eller uden INFANRIX (stadie I) og dem, der kun får VAQTA i begge doser (stadie II)

	Fase I			**Fase II**	
	Dosis 1		**Dosis 2**	**Dosis 1**	**Dosis 2**
Bivirkning: Dag 1-5 medmindre andet er angivet	**VAQTA alene**	**VAQTA + PedvaxHIB og Infanrix eller VAQTA + PedvaxHIB samtidig**	**VAQTA alene**	**VAQTA alene**	**VAQTA alene**
Bivirkninger på injektionsstedet	N=256	N=302	N=503	N=647	N=599
Erytem på injektionsstedet	18,0%	19,9%	21,5%	11,7%	16,2%
Smerter/ømhed på injektionsstedet	21,9%	36,4%	27,4%	20,1%	22,9%
Hævelse på injektionsstedet	10,2%	14,2%	10,1%	7,1%	7,0%
Temperatur > 98,6°F eller feber (dag 1-14)	10,2%	17,2%	10,7%	10,0%	8,2%
	N=234	N=290	N=473	N=631	N=591
Temperatur ÿ 100,4°F	9,0%	16,9%	9,1%	9,4%	8,6%
Temperatur ÿ 102,2 °FN =	3,8%	3,1%	3,2%	2,9%	2,4%

antal forsøgspersoner, for hvilke der er data tilgængelige

Tabel 4: Forekomst af uopfordrede systemiske bivirkninger ÿ5% i enhver gruppe efter hver dosis VAQTA hos raske Børn i alderen 12-23 måneder, der får VAQTA alene eller samtidig med PedvaxHIB med eller uden INFANRIX (stadium I) og dem, der kun får VAQTA i begge doser (stadium II)

	Fase I			**Fase II**	
	Dosis 1		**Dosis 2**	**Dosis 1**	**Dosis 2**
Bivirkning: **Dag 1-14**	**VAQTA alene**	**VAQTA + PedvaxHIB og Infanrix eller VAQTA + PedvaxHIB samtidig**	**VAQTA alene**	**VAQTA alene**	**VAQTA alene**
	N=256	N=302	N=503	N=647	N=599
Mave-tarmlidelser					
Diarre	3,9%	8,3%	3,8%	4,6%	3,8%
Tandfrembrud 2,3% ***Generelle lidelser og reaktioner på***	3,1%		1,4%	5,7%	4,3%
administrationsstedet					
Irritabilitet ,	6,3%	9,6%	4,0%	8,8%	6,5%
infektioner og angreb					
Infektion i de øvre luftveje	2,3%	3,3%	3,0%	4,9%	5,2%
Luftvejs-, thorax- og mediastinumlidelser					
Rhinoré 2,0%		4,0%	3,8%	6,2%	3,8%

Data præsenteret i tabel 1 til 4 om påviste lokale reaktioner og påviste og uopfordrede systemiske bivirkninger med en incidens ÿ5 % efter hver dosis VAQTA er repræsentative for andre kliniske forsøg med VAQTA hos børn i alderen 12 til 23 måneder. På tværs af de fem studier udført på børn i alderen 12-23 måneder oplevede ÿ39,9 % af forsøgspersonerne lokale bivirkninger, og ÿ55,7 % af forsøgspersonerne oplevede systemiske bivirkninger. Størstedelen af de lokale og systemiske bivirkninger var milde til moderate i intensitet.

Følgende yderligere uopfordrede lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger blev observeret med en almindelig frekvens på ÿ1% til <10% i et individuelt klinisk studie. Denne liste omfatter kun de

Machine Translated by Google

Bivirkninger, der ikke er rapporteret andetsteds i indlægssedlen. Disse lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger forekom blandt modtagere af VAQTA alene eller VAQTA givet samtidigt inden for 14 dage efter enhver dosis af VAQTA på tværs af fire kliniske studier.

Øjenlidelser: Konjunktivitis

Mave-tarmlidelser: Forstoppelse; opkastning

Almene lidelser og reaktioner på administrationsstedet: Blå mærker på injektionsstedet; ekkymose på injektionsstedet

Infektioner og parasitære sygdomme: Otitis media; nasofaryngitis; rhinitis; virusinfektion; krupp; streptokokfaryngitis; laryngotracheobronkitis; viralt eksantem; viral gastroenteritis; roseola

Metabolisme- og ernæringsforstyrrelser: Anoreksi

Psykiske lidelser: Søvnløshed; gråd

Luftvejs-, thorax- og mediastinumlidelser: Hoste; tilstoppet næse; tilstoppet luftvej

Hud- og subkutane vævslidelser: Vesikulært udslæt; mæslingelignende/røde hundelignende udslæt; skoldkoppelignende udslæt; morbilliformt udslæt

Alvorlige bivirkninger (børn i alderen 12 til 23 måneder): På tværs af de fem studier, der blev udført med forsøgspersoner i alderen 12-23 måneder, rapporterede 0,7 % (32/4374) af forsøgspersonerne en alvorlig bivirkning efter enhver dosis VAQTA, og 0,1 % (5/4374) af forsøgspersonerne rapporterede en alvorlig bivirkning, som undersøgelseslederen vurderede at være vaccinerelateret. De alvorlige bivirkninger blev indsamlet over den periode, der er defineret i hver protokol (14, 28 eller 42 dage). Vaccinerelaterede alvorlige bivirkninger, der forekom efter enhver dosis VAQTA med eller uden samtidig vaccination, omfattede feberkramper (0,05 %), dehydrering.

(0,02%), gastroenteritis (0,02%) og cellulitis (0,02%).

Børn/ unge — 2 år til 18 år

I 11 kliniske forsøg modtog 2615 raske børn i alderen 2 år til 18 år mindst én dosis VAQTA. Disse studier omfattede administration af VAQTA i varierende doser og regimer (1377 børn modtog en eller flere doser på 25 E). Racefordelingen af de forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis VAQTA i disse studier, var som følger: 84,7 % kaukasiske; 10,6 % amerikanske indianere; 2,3 % afroamerikanere; 1,5 % latinamerikanere; 0,6 % andre; 0,2 % orientalske. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 51,2 % mænd og 48,8 % kvinder.

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret effektstudie (dvs. The Monroe Efficacy Study) blev 1037 raske børn og unge i alderen 2 til 16 år randomiseret til at modtage en primær dosis på 25 E VAQTA.
og en boosterdosis af VAQTA 6, 12 eller 18 måneder senere, eller placebo (aluminiumfortyndingsmiddel). Alle forsøgspersoner var kaukasiske: 51,5 % var mænd og 48,5 % var kvinder. Forsøgspersonerne blev fulgt dag 1 til 5 efter vaccination for feber og lokale bivirkninger og dag 1 til 14 for systemiske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger/reaktioner var reaktioner på injektionsstedet, rapporteret af 6,4 % af forsøgspersonerne.
Tabel 5 opsummerer lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger rapporteret hos ÿ1% af forsøgspersonerne.
Der var ingen signifikante forskelle i forekomsten af bivirkninger eller bivirkninger mellem vaccine- og placebomodtagere efter dosis 1.

Machine Translated by Google

Tabel 5: Lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger (ÿ1%) hos raske børn og unge fra Monroe-effektundersøgelsen

Bivirkning	VAQTA (N=519)		Placebo (aluminium) Fortyndingsmiddel)*,†,‡ (N=518) Sats (procent)
	Dosis 1* Sats (procent)	Booster Sats (procent)	
Injektionssted§	n=515	n=475	n=510
Smerte	6,4%	3,4%	6,3%
Ømhed	4,9%	1,7%	6,1%
Erytem	1,9%	0,8%	1,8%
Hævelse	1,7%	1,5%	1,6%
Varme	1,7%	0,6%	1,6%
Systemisk¶ n=519 Mavesmerter 1,2% Faryngitis 1,2%		n=475	n=518
Hovedpine 0,4% N=Antal inkluderede/randomiserede		1,1%	1,0%
forsøgspersoner.		0%	0,8%
		0,8%	1,0%

Procent = procentdel af forsøgspersoner, for hvilke der er data tilgængelige med bivirkning
n=antal forsøgspersoner, for hvem bivirkninger er tilgængelige

* Ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to grupper.
† Anden injektion af placebo blev ikke administreret, fordi koden til forsøget var brudt.
‡ Placebo (aluminiumfortyndingsmiddel) = amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat. § Bivirkninger på injektionsstedet (VAQTA) Dag 1-5 efter vaccination med VAQTA
¶ Systemiske bivirkninger rapporteret dag 1-15 efter vaccination, uanset årsagssammenhæng.

Voksne — 19 år og ældre

I et åbent klinisk forsøg blev 240 raske voksne i alderen 18 til 54 år randomiseret til at modtage enten VAQTA (50 U/1 ml) med Typhim Vi (tyfus Vi polysaccharidvaccine) og YF-Vax (gul febervaccine) samtidigt (N = 80), tyfus Vi polysaccharid og gul febervaccine samtidig (N = 80) eller VAQTA alene (N = 80). Cirka 6 måneder senere fik de forsøgspersoner, der fik VAQTA, administreret en anden dosis VAQTA. Racefordelingen af de forsøgspersoner, der fik VAQTA med eller uden tyfus Vi polysaccharid og gul febervaccine, var som følger: 78,3 % kaukasiske; 14,2 % orientalske; 3,3 % andre; 2,1 % afroamerikanere; 1,7 % indiske; 0,4 % latinamerikanere. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 40,8 % mænd og 59,2 % kvinder. Forsøgspersonerne blev overvåget for lokale bivirkninger og feber i 5 dage og systemiske bivirkninger i 14 dage efter hver vaccination.

I de 14 dage efter den første dosis VAQTA var andelen af forsøgspersoner med bivirkninger ensartet mellem modtagere af VAQTA givet samtidigt med tyfus Vi polysaccharid- og gul febervacciner sammenlignet med modtagere af tyfus Vi polysaccharid- og gul febervacciner uden VAQTA.
Tabel 6 opsummerer anmodede lokale bivirkninger, og tabel 7 opsummerer uopfordrede systemiske bivirkninger rapporteret hos ÿ5% hos voksne, der fik en eller to doser VAQTA alene, og for forsøgspersoner, der fik VAQTA samtidig med tyfus Vi polysaccharid- og gul febervacciner.
Der blev ikke rapporteret nogen systemiske klager med en rate på ÿ5%. Feber ÿ38°C forekom hos 1,3% af forsøgspersonerne i hver gruppe.

Tabel 6: Forekomst af anmodede lokale bivirkninger hos raske voksne ÿ19 år, der forekommer ved ÿ5% efter enhver Dosis

Bivirkning	VAQTA administreret alene (N=80)	VAQTA + ViCPS* og gul feber administrerede vacciner samtidig† (N=80)
	Sats (procent)	
Injektionssted‡		
Smerte/ømhed/ømhed 78,8 % Varme 23,7 % Hævelse 16,2		70,3%
% 17,5 % Erytem N = Antal indskrevne/		23,7%
randomiserede forsøgspersoner.		8,8%
		6,3%

Procent = procentdel af forsøgspersoner med bivirkning.
*ViCPS=Tyfus Vi polysaccharidvaccine.
† VAQTA administreret samtidig med tyfus Vi polysaccharid (ViCPS) og gul febervacciner.
‡ Bivirkninger på injektionsstedet (VAQTA) Dag 1-5 efter vaccination

Tabel 7: Forekomst af uopfordrede systemiske bivirkninger hos voksne ÿ19 år, der forekommer ved ÿ5% efter enhver dosis

Kropssystem **Bivirkning**	**VAQTA administreret alene (N=80)**	**VAQTA + ViCPS* og Gul febervacciner administreret samtidig† (N=80)**
	Sats (procent)	
Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet‡		
Asteni/træthed	7,5%	11,3%
	1,3%	7,5%
Kulderystelser ***Mave-tarmsygdomme‡***		
Kvalme 7,5% ***Muskel-,***	***led- og***	12,5%
bindevævssygdomme‡		
Myalgi	5,0%	10,0%
Armsmerter	0,0%	6,3%
Nervesystemet‡		
Hovedpine	23,8%	26,3%
Infektioner og parasitære sygdomme‡		
Øvre luftvejsinfektion Faryngitis	7,5%	3,8%
6,3%	2,5%	

N=Antal tilmeldte/randomiserede forsøgspersoner med tilgængelige data.
Procent = procentdel af forsøgspersoner med bivirkning, for hvilke der er data tilgængelige.
*ViCPS=Tyfus Vi polysaccharidvaccine.
† VAQTA administreret samtidig med tyfus Vi polysaccharid (ViCPS) og gul febervacciner.
‡Systemiske bivirkninger rapporteret dag 1-15 efter vaccination, uanset årsagssammenhæng.

I fire kliniske forsøg med 1645 raske voksne i alderen 19 år og derover, som modtog en eller flere doser på 50 U hepatitis A-vaccine, blev forsøgspersonerne fulgt for feber og lokale bivirkninger 1 til 5 dage efter vaccination og for systemiske bivirkninger 1 til 14 dage efter vaccination. Et enkeltblindet studie evaluerede doser af VAQTA med varierende mængder viralt antigen og/eller alunindhold hos raske voksne på ÿ77 kg og ÿ30 år (N = 210 voksne administreret 50 U/1 ml dosis). Et åbent studie evaluerede VAQTA givet sammen med immunglobulin (IG) eller alene (N = 164 voksne, der modtog VAQTA alene).
Et tredje studie var enkeltblindet og evaluerede 3 forskellige partier af VAQTA (N = 1112). Det fjerde studie, der også var enkeltblindet, evaluerede doser af VAQTA med varierende mængder viralt antigen hos raske voksne på ÿ170 pund og ÿ30 år (N = 159 voksne, der fik administreret 50 U/1-ml-dosen). Samlet set var racefordelingen af de forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis VAQTA, som følger: 94,2 % kaukasiske; 2,2 % sorte; 1,5 % latinamerikanere; 1,5 % orientalske; 0,4 % andre; 0,2 % amerikanske indianere. 47,6 % af forsøgspersonerne var mænd og 52,4 % var kvinder. Den mest almindelige bivirkning/reaktion var smerter/ømhed/fornemmelse på injektionsstedet, rapporteret af 67,0 % af forsøgspersonerne. Af alle rapporterede reaktioner på injektionsstedet var 99,8 % milde *(dvs.* let tolererede uden medicinsk intervention) eller moderate *(dvs.* minimalt forstyrrede sædvanlig aktivitet og krævede muligvis kun lidt medicinsk intervention). I tabel 8 er anført de lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger, der blev rapporteret af ÿ5 % af forsøgspersonerne, i faldende rækkefølge efter hyppighed inden for hvert kropssystem.

Tabel 8: Incidens af lokale bivirkninger og systemiske bivirkninger ÿ5% hos voksne på 19 år og derover

Kropssystem **Bivirkninger**	**VAQTA (enhver dosis) (N=1645)** **Rate (n/i alt n)**
Nervesystemets lidelser*	n=1641
Hovedpine	16,1%
Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet†	n=1640
Injektionssted	67,0%

Machine Translated by Google

smerte/ømhed/ømhed	
Varme på injektionsstedet	18,2%
Hævelse på injektionsstedet	14,7%
Erytem på injektionsstedet	13,7%

N=Antal tilmeldte/randomiserede forsøgspersoner.
n=Antal forsøgspersoner i hver kategori med tilgængelige data.
Procent = procentdel af forsøgspersoner, for hvilke der er tilgængelige data med bivirkning.
*Systemiske bivirkninger rapporteret dag 1 til 14 efter vaccination, uanset årsagssammenhæng. † Bivirkninger på injektionsstedet (VAQTA) og målt feber dag 1 til 5 efter vaccination.

Følgende yderligere uopfordrede systemiske bivirkninger blev observeret blandt modtagere af VAQTA, som forekom inden for 14 dage med en almindelig frekvens på ÿ1% til <10% efter enhver dosis, der ikke er rapporteret andetsteds i indlægssedlen. Disse bivirkninger er blevet rapporteret i 4 kliniske studier.

Muskuloskeletale og bindevævssygdomme: Rygsmerter; stivhed

Reproduktionssystem og brystsygdomme: Menstruationsforstyrrelser

6.2 Erfaring efter markedsføring

Følgende yderligere bivirkninger er blevet rapporteret ved brug af den markedsførte vaccine. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccineeksponering.

Blod- og lymfesygdomme: Trombocytopeni.
Nervesystemet: Guillain-Barré syndrom; cerebellar ataksi; encefalitis.

Observationssikkerhedsstudie efter markedsføring

I et 60-dages sikkerhedsovervågningsstudie efter markedsføring, udført på en stor sundhedsorganisation i USA, modtog i alt 42.110 personer i alderen ÿ2 år 1 eller 2 doser VAQTA (13.735 børn/unge og 28.375 voksne forsøgspersoner). Sikkerheden blev passivt overvåget ved elektronisk søgning i den automatiserede patientjournaldatabase for besøg på skadestuen og ambulante patienter, hospitalsindlæggelser og dødsfald. Patientjournaler blev gennemgået, når en hændelse blev vurderet som muligvis vaccinerelateret af investigator. Ingen af de identificerede alvorlige bivirkninger blev vurderet som værende relateret til vaccinen af investigator. Diarré/gastroenteritis, der resulterede i ambulante besøg, blev af investigator fastslået at være den eneste vaccinerelaterede ikke-alvorlige bivirkning i studiet.

Der blev ikke identificeret nogen vaccinerelaterede bivirkninger, som ikke var blevet rapporteret i tidligere kliniske forsøg med VAQTA.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Brug sammen med andre vacciner

Bland ikke VAQTA med andre vacciner i samme sprøjte eller hætteglas. Brug separate injektionssteder og sprøjter til hver vaccine. Se indlægssedlen til de samtidigt administrerede vacciner.
I kliniske forsøg med børn blev VAQTA administreret samtidig med en eller flere af følgende amerikansk godkendte vacciner: Levende mæslinge-, fåresyge- og røde hunde-virusvaccine; Levende skoldkoppevaccine; Difterivaccine og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine, adsorberet; mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper, levende; pneumokok 7-valent konjugatvaccine (difteri CRM197); og Haemophilus B-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat). Sikkerhed og immunogenicitet var ens for samtidigt administrerede vacciner sammenlignet med separat administrerede vacciner.

I kliniske forsøg med voksne blev VAQTA administreret samtidigt med tyfus Vi polysaccharid- og gul febervacciner *[se Bivirkninger (6.1) og Kliniske studier (14.2, 14.7)].* Sikkerhed og immunogenicitet var ens for samtidigt administrerede vacciner sammenlignet med separat administrerede vacciner.

7.2 Brug med immunglobulin

VAQTA kan administreres samtidig med immunglobulin til mennesker ved hjælp af separate vaccinationssteder og sprøjter. Den anbefalede vaccinationsregime for VAQTA bør følges. Se producentens produktinformation for den passende dosis af immunglobulin. En boosterdosis af VAQTA bør administreres på det passende tidspunkt som beskrevet i den anbefalede regime for VAQTA *[se Kliniske studier (14.5)].*

7.3 Immunsuppressiv behandling

Hvis VAQTA administreres til en person, der modtager immunsuppressiv behandling, er det muligt, at der ikke opnås et tilstrækkeligt immunologisk respons.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.1 Graviditet

Risikooversigt

Alle graviditeter indebærer en risiko for fødselsdefekter, abort eller andre negative udfald. I den amerikanske befolkning generelt er den estimerede baggrundsrisiko for større fødselsdefekter og spontan abort i klinisk anerkendte graviditeter henholdsvis 2 % til 4 % og 15 % til 20 %.

Der findes ingen tilstrækkelige og velkontrollerede studier designet til at evaluere VAQTA hos gravide kvinder. Tilgængelige data efter godkendelse tyder ikke på en øget risiko for abort eller større fødselsdefekter hos kvinder, der fik VAQTA under graviditet.

Der er ikke udført udviklingstoksicitetsstudier med VAQTA på dyr.

Data

Menneskelige data

Bivirkninger efter godkendelse rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse. Det er ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccinen.

I prospektivt rapporterede spontane rapporter efter godkendelse fra 1995 til 2018 blev 36 kvinder med et kendt graviditetsudfald eksponeret for VAQTA under graviditet efter den sidste menstruation. Efter eksklusion af provokerede aborter (n=4) og dem med eksponering i tredje trimester (n=2) var der 30 graviditeter med kendte udfald med eksponeringer i første eller andet trimester. Abort blev rapporteret for 3 ud af 30 graviditeter (10%). Alvorlige fødselsdefekter blev rapporteret for 1 ud af 27 (3,7%) levendefødte spædbørn. Forekomsten af abort og større fødselsdefekter var i overensstemmelse med de estimerede baggrundsrater.

8.2 Amning

Risikooversigt

Det vides ikke, om VAQTA udskilles i modermælk. Der findes ingen data til vurdering af VAQTAs virkninger på det ammede spædbarn eller på mælkeproduktion/-udskillelse.

De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for VAQTA og eventuelle potentielle bivirkninger på det ammede barn fra VAQTA eller fra moderens underliggende sygdom. For forebyggende vacciner er den underliggende tilstand modtagelighed for sygdomme, der forebygges af vaccinen.

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerheden ved VAQTA er blevet evalueret hos 4374 børn i alderen 12 til 23 måneder og 2615 børn/unge i alderen 2 til 18 år, som fik mindst én dosis på 25 E VAQTA *[se Bivirkninger (6) og Dosering og administration (2)].*

Sikkerhed og effektivitet hos spædbørn under 12 måneder er ikke blevet fastslået.

Machine Translated by Google

8.5 Geriatrisk brug

I det observationsbaserede sikkerhedsstudie efter markedsføring, som omfattede 42.110 personer, der fik VAQTA *[se Bivirkninger (6.2)],* var 4769 personer 65 år eller ældre, og 1073 personer var 75 år eller ældre. Der var ingen bivirkninger, som investigator vurderede som vaccinerelaterede i den geriatriske studiepopulation. I andre kliniske studier blev 68 forsøgspersoner på 65 år eller ældre vaccineret med VAQTA, hvoraf 10 var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerhed og immunogenicitet mellem disse forsøgspersoner og yngre forsøgspersoner. Større følsomhed hos nogle ældre personer kan dog ikke udelukkes. Anden rapporteret klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre forsøgspersoner.

8.6 Immunkompromitterede personer

Immunkompromitterede personer kan have et nedsat immunrespons på VAQTA og er muligvis ikke beskyttet mod HAV-infektion.

11 BESKRIVELSE

VAQTA er en inaktiveret helvirusvaccine udvundet af hepatitis A-virus dyrket i cellekultur i humane MRC-5 diploide fibroblaster. Den indeholder inaktiveret virus af en stamme, der oprindeligt blev udvundet ved yderligere seriel passage af en dokumenteret svækket stamme. Virusset dyrkes, høstes, renses ved en kombination af fysiske og højtydende væskekromatografiske teknikker udviklet på Merck Research Laboratories, formalininaktiveres og adsorberes derefter på amorft aluminiumhydroxyphosphatsulfat.

VAQTA er en steril suspension til intramuskulær injektion. En milliliter af vaccinen indeholder cirka 50 E hepatitis A-virusantigen, som er oprenset og formuleret uden konserveringsmidler.
Inden for rammerne af den nuværende analysevariabilitet indeholder 50U-dosis af VAQTA mindre end 0,1 mcg ikke-viralt protein, mindre end 4 x 10-6 mcg DNA, mindre end 10-4 mcg bovint albumin og mindre end 0,8 mcg formaldehyd. Andre proceskemiske rester er mindre end 10 milliarddele (ppb), inklusive neomycin.

Hver pædiatrisk dosis på 0,5 ml indeholder 25 U hepatitis A-virusantigen og adsorberet på cirka 0,225 mg aluminium leveret som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat og 35 mcg natriumborat som pH-stabilisator i 0,9% natriumchlorid.

Hver dosis på 1 ml til voksne indeholder 50 U hepatitis A-virusantigen adsorberet på cirka 0,45 mg aluminium leveret som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat og 70 mcg natriumborat som pH-stabilisator i 0,9% natriumchlorid.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Det er vist, at VAQTA fremkalder antistoffer mod hepatitis A målt ved ELISA.
Beskyttelse mod hepatitis A-sygdom har vist sig at være relateret til tilstedeværelsen af antistof. Den laveste titer, der er nødvendig for at give beskyttelse, er dog ikke blevet bestemt.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

VAQTA er ikke blevet evalueret for dets kræftfremkaldende eller mutagene potentiale eller dets potentiale til at forringe fertiliteten. *[Se Anvendelse i specifikke populationer (8).]*

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Effektiviteten af VAQTA: Monroe-kliniske undersøgelse

VAQTAs immunogenicitet og beskyttende effekt blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 1037 modtagelige, raske børn og unge i alderen 2 til 16 år i et amerikansk samfund med tilbagevendende udbrud af hepatitis A (The Monroe Efficacy Study). Alle disse børn var kaukasiske, og 51,5 % var drenge og 48,5 % piger. Hvert barn modtog en intramuskulær dosis VAQTA (25 E) (N = 519) eller placebo (aluminiumfortyndingsmiddel) (N = 518). Blandt de personer, der oprindeligt var seronegative (målt ved en modifikation af HAVAB radioimmunoassay [RIA]),

Machine Translated by Google

Serokonversion blev opnået hos >99% af vaccinemodtagerne inden for 4 uger efter vaccination. Indtræden af serokonversion efter en enkelt dosis VAQTA viste sig at være parallel med indtræden af beskyttelse mod klinisk hepatitis A-sygdom.
På grund af sygdommens lange inkubationsperiode (ca. 20 til 50 dage eller længere hos børn) var 1 tilfælde af på bekræftede tilfælde. hepatitis A, der forekom ÿ50 dage efter vaccination, baseret for at udelukke børn, der inkuberede infektionen før vaccination. Hos forsøgspersoner, der oprindeligt var seronegative, blev den beskyttende effekt af en enkelt dosis VAQTA observeret til at være 100 %, hvor 21 tilfælde af klinisk bekræftet hepatitis A forekom i placebogruppen og ingen i vaccinegruppen ($p < 0{,}001$).
Antallet af klinisk bekræftede tilfælde af hepatitis A ÿ30 dage efter vaccination blev også sammenlignet. I denne analyse forekom 28 tilfælde af klinisk bekræftet hepatitis A i placebogruppen, mens ingen forekom i vaccinegruppen ÿ30 dage efter vaccination. Derudover blev det i dette forsøg observeret, at der ikke forekom tilfælde af klinisk bekræftet hepatitis A i vaccinegruppen efter dag 16. 1F [2] Følge
Efter påvisning af beskyttelse med en enkelt dosis og afslutning af studiet blev en boosterdosis administreret til en delmængde af vaccinerede 6, 12 eller 18 måneder efter den primære dosis.
Der er ikke forekommet tilfælde af klinisk bekræftet hepatitis A-sygdom ÿ50 dage efter vaccination hos de vaccinerede fra Monroe Efficacy Study, der blev overvåget i op til 9 år.

14.2 Andre kliniske studier

Effekten af VAQTA i andre aldersgrupper var baseret på immunogenicitet målt 4 til 6 uger efter vaccination. VAQTA viste sig at være immunogen i alle aldersgrupper.

Børn — 12 til 23 måneder gamle

I et klinisk forsøg blev børn i alderen 12 til 23 måneder randomiseret til at modtage den første dosis VAQTA med eller uden MMR II og VARIVAX (N=617) og den anden dosis VAQTA med eller uden Tripedia og eventuelt enten oral poliovirusvaccine (ikke længere godkendt i USA) eller IPOL (N=555). Racefordelingen af forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis VAQTA, var som følger: 56,7 % kaukasiske; 17,5 % latinamerikanske; 14,3 % afroamerikanere; 7,0 % indfødte amerikanere; 3,4 % andre; 0,8 % orientalske; 0,2 % asiatiske; og 0,2 % indiske. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 53,6 % mænd og 46,4 % kvinder. I analysepopulationen var der 471 initialt seronegative børn i alderen 12 til 23 måneder, som fik den første dosis VAQTA med (N=237) eller uden (N=234) MMR II og VARIVAX, hvoraf 96% (95% CI: 93,7%, 97,5%) serokonverterede (defineret som at have en anti-HAV-titer ÿ10 mIU/ml) efter dosis 1 med en anti-HAV geometrisk middeltiter (GMT) på 48 mIU/ml (95% CI: 44,7, 51,6). Der var 343 børn i analysepopulationen, som fik den anden dosis VAQTA med (N=168) eller uden (N=175) Tripedia og valgfri oral poliovirusvaccine eller IPOL, hvoraf 100% (95% CI: 99,3%, 100%) serokonverterede efter dosis 2 med en anti-HAV GMT på 6920 mIU/ml (95% CI: 6136, 7801). Af børnene, der kun fik VAQTA ved begge besøg, serokonverterede 100% (n=97) efter den anden dosis VAQTA.

I et klinisk forsøg med 653 raske børn i alderen 12 til 15 måneder blev 330 randomiseret til at modtage VAQTA, ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine samtidigt, og 323 blev randomiseret til at modtage ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine samtidigt efterfulgt af VAQTA 6 uger senere. Racefordelingen af forsøgspersonerne var som følger: 60,3 % kaukasiske; 21,6 % afroamerikanere; 9,5 % latinamerikanere; 7,2 % andre; 1,1 % asiatiske/stillehavsamerikanere; og 0,3 % indfødte amerikanere. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 50,7 % mænd og 49,3 % kvinder. I den analyserede population var seropositivitetsraten for hepatitis A-antistof (defineret som procentdelen af forsøgspersoner med en anti-HAV-titer ÿ10 mIU/ml) 100 % (n=182; 95 % CI: 98,0 %, 100 %) efter dosis 2 med en anti-HAV GMT på 4977 mIU/ml (95 % CI: 4068, 6089), når VAQTA blev givet sammen med ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine, og 99,4 % (n=159, 95 % CI: 96,5 %, 100 %) efter dosis 2 med en anti-HAV GMT på 6123 mIU/ml (95 % CI: 4826, 7770), når VAQTA alene blev givet. Disse seropositivitetsrater var ensartede.

1Definitionen af det kliniske tilfælde omfattede alle følgende symptomer, der forekom på samme tid: 1) et eller flere typiske kliniske tegn eller symptomer på hepatitis A (*f.eks.* gulsot, utilpashed, feber ÿ38,3°C); 2) forhøjet hepatitis A IgM-antistof (HAVAB-M); 3) forhøjet alanintransferase (ALT) ÿ2 gange den øvre normalgrænse.

2Én vaccineret person opfyldte ikke de prædefinerede kriterier for klinisk bekræftet hepatitis A, men havde positiv hepatitis A IgM og grænsetilfælde af forhøjede leverenzymer (ALAT) på dag 34, 50 og 58 efter vaccination med milde kliniske symptomer observeret på dag 49 og 50.

Machine Translated by Google

om VAQTA blev administreret med eller uden ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine.

I et åbent, multicenter, randomiseret studie med 617 børn i alderen 15 måneder blev 306 randomiseret til at modtage VAQTA med eller uden PedvaxHIB og INFANRIX, og 311 blev randomiseret til at modtage VAQTA med eller uden PedvaxHIB. Racefordelingen af studiedeltagerne var som følger: 63,9 % kaukasiske; 17,5 % latinamerikanske; 14,7 % sorte; 2,6 % andre; og 1,3 % asiatiske. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 54,0 % mænd og 46,0 % kvinder. Seropositivitetsraten for hepatitis A-antistof

(defineret som procentdelen af forsøgspersoner med en anti-HAV-titer ÿ 10 mIU/ml) 4 uger efter dosis 2 var 100 % (n=208, 95 % CI: 98,2 %, 100,0 %) hos dem, der fik VAQTA samtidig med PedvaxHIB og INFANRIX eller samtidig med PedvaxHIB. Hos de forsøgspersoner, der kun fik VAQTA, var seropositivitetsraten for hepatitis A-antistof 100 % (n=183, 95 % CI: 98,0 %, 100,0 %), uanset baseline hepatitis A-serostatus. Samlet set var anti-HAV GMT i de grupper, der fik samtidig behandling, 3616,5 mIU/ml (95 % CI: 3084,5, 4240,2). Anti-HAV GMT i de ikke-samtidige grupper var 4712,6 mIU/ml (95 % CI: 3996,8, 5556,8). Sammenlignelige responser blev observeret hos både de initialt seronegative og seropositive forsøgspersoner.

I tre kombinerede kliniske studier modtog 1022 initialt seronegative forsøgspersoner 2 doser VAQTA alene eller samtidig med andre vacciner. Af de seronegative forsøgspersoner opnåede 99,9% en anti-HAV-titer ÿ10 mIU/ml (95% CI: 99,5%, 100%) og en anti-HAV GMT på 5392,1 mIU/ml (95% CI: 4996,5, 5819,0) 4 uger efter dosis 2 af VAQTA.

Børn/ unge — 2 år til 18 år. Immunogenicitetsdata blev kombineret fra elleve randomiserede kliniske studier af børn og unge i alderen 2 til 18 år, som fik VAQTA (25 E/0,5 ml). Disse omfattede administration af VAQTA i varierende doser og behandlingsregimer (N = 404 fik 25 E/0,5 ml), Monroe Efficacy Study (N = 973) og sammenligningsstudier for ændringer i proces og formulering (N = 1238). Racefordelingen af de forsøgspersoner, der fik mindst én dosis VAQTA i disse studier, var som følger: 84,8 % kaukasiske; 10,6 % amerikanske indianere; 2,3 % afroamerikanere; 1,5 % spansktalende amerikanere; 0,6 % andre; 0,2 % orientalske.

Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 51,2 % mænd og 48,8 % kvinder. Andelen af forsøgspersoner, der serokonverterede 4 uger efter den første og anden dosis administreret med 6 måneders mellemrum, var henholdsvis 97 % (n=1230; 95 % CI: 96 %, 98 %) og 100 % (n=1057; 95 % CI: 99,5 %, 100 %) af forsøgspersonerne med anti-HAV GMT'er på 43 mIU/ml (95 % CI: 40, 45) og 10.077 mIU/ml (95 % CI: 9394, 10.810).

Voksne — 19 år og ældre
Immunogenicitetsdata blev kombineret fra fem randomiserede kliniske studier med voksne på 19 år og derover, som fik VAQTA (50 U/1 ml). Et enkeltblindet studie evaluerede doser af VAQTA med varierende mængder viralt antigen og/eller alunindhold hos raske voksne med en vægt på ÿ77 kg og en alder på ÿ30 år (N = 208 voksne administreret 50 U/1-ml dosis). Et åbent studie evaluerede VAQTA givet sammen med immunglobulin eller alene (N = 164 voksne, der fik VAQTA alene). Et tredje studie var enkeltblindet og evaluerede 3 forskellige lots af VAQTA (N = 1112). Det fjerde studie var enkeltblindet og evaluerede doser af VAQTA med varierende mængder viralt antigen hos raske voksne ÿ 170 pund og ÿ 30 år (N = 159 voksne administreret 50 U/1-ml dosis). Det femte studie var et åbent studie for at evaluere forskellige regimer for tidspunktet for administration af boosterdosis af VAQTA (6, 12 og 18 måneder efter dosis 1, N = 354). Racefordelingen af de forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis VAQTA i disse studier, var som følger: 93,2% kaukasiske; 2,5% afroamerikanere; 2,1% latinamerikanere; 1,4% orientalske; 0,5% andre; 0,3 % amerikanske indianere. Fordelingen af forsøgspersoner efter køn var 44,8 % mænd og 55,2 % kvinder. Andelen af forsøgspersoner, der serokonverterede 4 uger efter den første og anden dosis administreret med 6 måneders mellemrum, var 95 % (n=1411; 95 % CI: 94 %, 96 %) og 99,9 % (n=1244; 95 % CI: 99,4 %, 100 %) med GMT'er på henholdsvis 37 mIU/ml (95 % CI: 35, 38) og 6013 mIU/ml (95 % CI: 5592, 6467). Desuden serokonverterede 69,2 % (n=744; 95 % CI: 65,7 %, 72,5 %) af voksne 2 uger efter vaccination med en anti-HAV GMT på 16 mIU/ml efter en enkelt dosis VAQTA.

14.3 Tidspunkt for administration af boosterdosis

Børn/ unge — 2 til 18 år

I Monroe Efficacy Study fik børnene en anden dosis VAQTA (25 E/0,5 ml) 6, 12 eller 18 måneder efter den første dosis. For forsøgspersoner, der fik begge doser af VAQTA, blev GMT'erne og

Machine Translated by Google

Andelen af forsøgspersoner, der serokonverterede 4 uger efter boosterdosis administreret 6, 12 og 18 måneder efter den første dosis, er vist i tabel 9.

Tabel 9: Børn/unge fra Monroe-effektstudiet
Serokonverteringsrater (%) og geometriske gennemsnitstitre (GMT) for kohorter af initialt seronegative vacciner på tidspunktet for boosterindgiften (25U) og 4 uger senere

Måneder Efterfølgende indledende 25U dosis	Kohorte* (n=960) 0 og 6 måneder	Kohorte* (n=35) 0 og 12 måneder	Kohorte* (n=39) 0 og 18 måneder
	Serokonverteringsrate GMT (mIU/ml) (95% CI)		
6	97% 107 (98, 117)	—	—
7	100% 10433 (9681, 11243)	—	—
12	—	91% 48 (33, 71)	—
13	—	100% 12308 (9337, 16226)	—
18	—	—	90% 50 (28, 89)
19	—	—	100% 9591 (7613, 12082)

* Blodprøver blev taget på tidspunkterne før og efter booster.

Voksne — 19 år og ældre

Blandt de 5 randomiserede kliniske studier af voksne på 19 år og derover, som er beskrevet i afsnit 14.2, var der yderligere data, hvor en boosterdosis af VAQTA (50 E/1 ml) blev administreret 12 eller 18 måneder efter den første dosis. For forsøgspersoner i disse studier, der modtog begge doser af VAQTA, var andelen af personer, der serokonverterede 4 uger efter boosterdosis administreret 6, 12 og 18 måneder efter den første dosis, henholdsvis 100 % af 1201 forsøgspersoner, 98 % af 91 forsøgspersoner og 100 % af 84 forsøgspersoner.

GMT'er i mIU/ml en måned efter at forsøgspersonerne modtog boosterdosis 6, 12 eller 18 måneder efter den primære dosis var henholdsvis 5987 mIU/ml (95 % CI: 5561, 6445), 4896 mIU/ml (95 % CI: 3589, 6679) og 6043 mIU/ml (95 % CI: 4687, 7793).

14.4 Varighed af immunrespons

I opfølgningsstudiet af forsøgspersoner i Monroe Efficacy Study, hos børn (ÿ2 år) og unge, der fik to doser (25 E) VAQTA, var der påviselige niveauer af anti-HAV-antistoffer (ÿ10 mIU/ml) til stede hos 100 % af forsøgspersonerne i mindst 10 år efter vaccination. Hos forsøgspersoner, der fik VAQTA ved 0 og 6 måneder, var GMT 819 mIU/ml (n=175) ved 2,5 til 3,5 år og 505 mIU/ml (n=174) ved 5 til 6 år.

og 574 mIU/ml (n=114) 10 år efter vaccination. Hos forsøgspersoner, der fik VAQTA ved 0 og 12 måneder, var GMT 2224 mIU/ml (n=49) ved 2,5 til 3,5 år, 1191 mIU/ml (n=47) ved 5 til 6 år og 1005 mIU/ml (n=36) 10 år efter vaccination. Hos forsøgspersoner, der fik VAQTA ved 0 og 18 måneder, var GMT 2501 mIU/ml (n=53) ved 2,5 til 3,5 år, 1614 mIU/ml (n=56) ved 5 til 6 år og 1507 mIU/ml (n=41) 10 år efter vaccination.

Hos voksne, der fik VAQTA i alderen 0 og 6 måneder, har hepatitis A-antistofresponset vist sig at vare ved i mindst 6 år. Detekterbare niveauer af anti-HAV-antistoffer (ÿ10 mIU/ml) var til stede hos 100 % (378/378) af forsøgspersonerne med en GMT på 1734 mIU/ml efter 1 år, 99,2 % (252/254) af forsøgspersonerne med en GMT på 687 mIU/ml efter 2 til 3 år, 99,1 % (219/221) af forsøgspersonerne med en GMT på 605 mIU/ml efter 4 år og 99,4 % (170/171) af forsøgspersonerne med en GMT på 684 mIU/ml efter 6 år.

efter vaccination.

Den samlede varighed af VAQTAs beskyttende effekt hos raske vaccinerede er på nuværende tidspunkt ukendt.

14.5 Samtidig administration af VAQTA og immunglobulin

Samtidig brug af VAQTA (50 U) og immunglobulin (IG, 0,06 ml/kg) blev evalueret i et åbent, randomiseret klinisk studie med 294 raske voksne i alderen 18 til 39 år. Voksne blev randomiseret til at modtage 2 doser VAQTA med 24 ugers mellemrum (N = 129), den første dosis VAQTA samtidig med en dosis IG efterfulgt af den anden dosis VAQTA alene 24 uger senere (N = 135), eller IG alene.

Machine Translated by Google

(N=30). Racefordelingen af de forsøgspersoner, der modtog mindst én dosis VAQTA eller IG i dette studie, var som følger: 92,3 % kaukasiske; 4,0 % latinamerikanere; 3,0 % afroamerikanere; 0,3 % indfødte amerikanere; 0,3 % asiater/stillehavsfolk. Kønsfordelingen af forsøgspersoner var 28,7 % mænd og 71,3 % kvinder.
Tabel 10 viser serokonversionsrater og GMT'er 4 og 24 uger efter den første dosis i hver behandlingsgruppe og en måned efter en boosterdosis af VAQTA (administreret efter 24 uger) *[se Lægemiddelinteraktioner (7.2)].*

Tabel 10: Serokonverteringsrater (%) og geometriske middeltitre (GMT) efter vaccination med VAQTA Plus IG, VAQTA Alene, og IG alene

	VAQTA plus IG	VAQTA	IG
Uger	Serokonverteringsrate GMT (mIU/ml) (95% CI)		
4	100% 42 (39, 45) (n=129)	96% 38 (33, 42) (n=135)	87% 19 (15, 23) (n=30)
24	92% 83 (65, 105) (n=125)	97%* 137* (112, 169) (n=132)	0% Uopdagelig† (n=28)
28	100% 4872 (3716, 6388) (n=114)	100% 6498 (5111, 8261) (n=128)	Ikke tilgængelig

*Serokonverteringsraten og GMT i gruppen, der alene fik VAQTA, var signifikant højere end i gruppen, der fik VAQTA plus IG (henholdsvis p=0,05, p<0,001).
† Ikke-detekterbar er defineret som <10 mIU/ml.
Ikke relevant = Ikke relevant.

14.6 Udskiftelighed af boosterdosis

Et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie med 537 raske voksne i alderen 18 til 83 år evaluerede immunresponset på en boosterdosis af VAQTA og HAVRIX givet 6 eller 12 måneder efter en initial dosis af HAVRIX. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at modtage VAQTA (50 E) som boosterdosis 6 måneder (N=232) eller 12 måneder (N=124) efter en initial dosis af HAVRIX eller HAVRIX (1440 E) som boosterdosis 6 måneder (N=118) eller 12 måneder (N=63) efter en initial dosis af HAVRIX. Racefordelingen af de forsøgspersoner, der modtog boosterdosis af VAQTA eller HAVRIX i dette studie, var som følger: 87,2 % kaukasiske; 8,0 % afroamerikanere; 1,9 % latinamerikanere; 1,3 % orientalske; 0,9 % asiatiske; 0,4 % indiske; 0,4 % andre. Kønsfordelingen af forsøgspersoner var 44,9 % mænd og 55,1 % kvinder. Da VAQTA blev givet som en boosterdosis efter HAVRIX, frembragte vaccinen et tilstrækkeligt immunrespons (se tabel 11) *[se Dosering og administration (2.1)].*

Tabel 11: Seropositivitetsrate, boosterresponsrate* og geometrisk gennemsnitlig titer 4 uger efter en boosterdosis af VAQTA eller HAVRIX administreret 6 til 12 måneder efter første dosis HAVRIX†

Første dosis	Boosterdosis	seropositivitetsrate	Booster Svarprocent*	Geometrisk middelværdi Titer
HAVRIX 1440 EL.U.	VAQTA 50 U	99,7% (n=313)	86,1% (n=310)	3272 (n=313)
HAVRIX 1440 EL.U.	HAVRIX 1440 EL.U.	99,3% (n=151)	80,1% (n=151)	2423 (n=151)

*Boosterresponsraten er defineret som større end eller lig med en tifold stigning fra præbooster- til postbooster-titer og postbooster-titer ÿ100 mIU/ml.
† Undersøgelse udført på voksne i alderen 18 år og derover.

14.7 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner

Kliniske studier af VAQTA med MMR II, VARIVAX og Tripedia

I det kliniske forsøg, hvor børn på 12 måneder fik den første dosis VAQTA samtidig med MMR II og VARIVAX beskrevet i afsnit 14.2, var seroprotektionsraterne mod hepatitis A ens i de to grupper, der fik VAQTA med eller uden MMR II og VARIVAX. Mæslinger, fåresyge, og røde hunde-immunresponser blev testet hos henholdsvis 241 forsøgspersoner, 263 forsøgspersoner og 270 forsøgspersoner. Seropositivitetsraterne var 98,8 % [95 % CI: 96,4 %, 99,7 %] for mæslinger, 99,6 % [95 % CI: 97,9 %, 100 %] for fåresyge og 100 % [95 % CI: 98,6 %, 100 %] for røde hunde, hvilket svarede til observerede historiske rater (seropositivitetsrater 99 % for alle tre antigener, med en nedre grænse for 95 % CI >89 %) efter

Machine Translated by Google

vaccination med en første dosis MMR II i denne aldersgruppe. Data fra dette studie var utilstrækkelige til at vurdere immunresponset på VARIVAX administreret samtidig med VAQTA tilstrækkeligt. I det samme studie blev den anden dosis VAQTA ved 18 måneders alderen givet med eller uden Tripedia (DTaP).
Seropositivitetsraterne for difteri og stivkrampe var de samme som i de historiske kontrolgrupper. Data fra dette studie var dog utilstrækkelige til at vurdere kighosteresponset af DTaP, når det administreres sammen med VAQTA. Seroprotektionsraterne mod hepatitis A var ensartede mellem de to grupper, der fik VAQTA med eller uden MMR II og VARIVAX, og mellem de to grupper, der fik VAQTA med eller uden DTaP.

Kliniske studier af VAQTA med ProQuad og Prevnar

I det kliniske forsøg med samtidig brug af VAQTA med ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine hos børn i alderen 12 til 15 måneder, beskrevet i afsnit 14.2, var antistof-GMT'erne for *S. pneumoniae* type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F 6 uger efter vaccination med pneumokok 7-valent konjugatvaccine administreret samtidigt med ProQuad og VAQTA ikke-inferiøre sammenlignet med GMT'er observeret i gruppen, der fik pneumokok 7-valent konjugatvaccine med ProQuad alene (de nedre grænser for 95% CI omkring fold-differencen for de 7 serotyper ekskluderede 0,5). For varicella-komponenten af ProQuad var andelen med en titer ÿ5 gpELISA-enheder/ml 6 uger efter deres første dosis ProQuad ikke-inferiør (defineret som en ændring på -10 procentpoint), når ProQuad blev administreret sammen med VAQTA og pneumokok 7-valent konjugatvaccine, sammenlignet med andelen med en titer ÿ5 gpELISA-enheder/ml, når ProQuad blev administreret alene med pneumokok 7-valent konjugatvaccine (forskel i seroprotektionsrate -5,1 % [95 % CI: -9,3, -1,4 %]). Hepatitis A-responserne var ensartede ved sammenligning mellem de to grupper, der fik VAQTA med eller uden ProQuad og pneumokok 7-valent konjugatvaccine. Serokonversionsrater og antistoftitre for varicella og *S. pneumoniae* type 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F var ens i grupperne 6 uger efter vaccination.

Kliniske studier af VAQTA med INFANRIX og PedvaxHIB

I det kliniske forsøg med samtidig administration af VAQTA med INFANRIX og PedvaxHIB hos børn på 15 år måneders alderen, beskrevet i afsnit 14.2, da den første dosis VAQTA blev administreret samtidigt Med enten INFANRIX og PedvaxHIB eller PedvaxHIB var der ingen interferens i immunresponset på hepatitis A målt ved seropositivitetsrater efter dosis 2 af VAQTA sammenlignet med administration af begge doser af VAQTA alene. Når dosis 1 af VAQTA blev administreret samtidig med enten PedvaxHIB og INFANRIX eller PedvaxHIB, var der ingen interferens i immunresponset mod *Haemophilus influenzae b* (målt ved andelen af forsøgspersoner, der opnåede en anti-polyribosylribitolfosfat-antistoftiter >1,0 mcg/ml 4 uger efter vaccination) sammenlignet med forsøgspersoner, der fik enten PedvaxHIB og INFANRIX eller PedvaxHIB. Når VAQTA blev administreret samtidigt med INFANRIX og PedvaxHIB, var der ingen interferens i immunresponset 4 uger efter vaccination mod pertussis-antigenerne (PT, FHA eller pertactin, målt ved GMT'er) og ingen interferens i immunresponset mod difteritoksoid eller tetanustoksoid (målt ved andelen af forsøgspersoner, der opnåede en antistoftiter >0,1 IE/ml) sammenlignet med administration af INFANRIX og PedvaxHIB.

Kliniske studier af VAQTA med tyfus Vi polysaccharidvaccine og levende svækket gul febervaccine I det kliniske forsøg med samtidig brug af VAQTA med tyfus Vi polysaccharid- og gul febervaccine hos voksne i alderen 18-54 år, beskrevet i afsnit 6.1, var antistofresponsraterne for tyfus Vi polysaccharid og gul feber tilstrækkelige, når tyfus Vi polysaccharid- og gul febervaccine blev administreret samtidigt med (N = 80) og ikke-samtidigt uden VAQTA (N = 80).

Seropositivitetsraten for hepatitis A, når VAQTA, tyfus Vi polysaccharid og gul febervaccine blev administreret samtidigt, var generelt den samme som, når VAQTA blev givet alene *[se Lægemiddelinteraktioner (7.1)].*

Data er utilstrækkelige til at vurdere immunresponset på VAQTA og poliovirusvaccine ved samtidig administration.

Machine Translated by Google

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

VAQTA fås i enkeltdosishætteglas og præfyldte Luer-Lok® -sprøjter.

Formuleringer til børn/ungdomme

25 U/0,5 ml i enkeltdosishætteglas og præfyldte Luer-Lok® -sprøjter.
NDC 0006-4831-41 – æske med ti hætteglas à 0,5 ml til enkeltdosis.
NDC 0006-4095-02 – karton med ti 0,5 ml præfyldte enkeltdosis Luer-Lok®- sprøjter med spidshætter.

Voksenformuleringer

50 U/1 ml i enkeltdosishætteglas og præfyldte Luer-Lok® -sprøjter.
NDC 0006-4841-00 – 1 ml enkeltdosis hætteglas.
NDC 0006-4841-41 – æske med ti hætteglas med 1 ml enkeltdosis.
NDC 0006-4096-02 – karton med ti 1 ml præfyldte enkeltdosis Luer-Lok®- sprøjter med spidshætter.

Opbevar vaccinen ved 2-8 °C (36-46 °F).
MÅ IKKE FRYSES, da frysning ødelægger virkningen.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Råd patienten til at læse den FDA-godkendte patientetikettering (patientinformation).

Information til vaccinemodtagere og forældre eller værger

- Informer patienten, forælderen eller værgen om de potentielle fordele og risici ved vaccinen.
- Spørg vaccinemodtageren, forælderen eller værgen om forekomsten af symptomer og/eller tegn på en bivirkning efter en tidligere dosis hepatitis A-vaccine.
- Informer patienten, forælderen eller værgen om de potentielle bivirkninger, der er blevet tidsmæssigt forbundet med administration af VAQTA.
- Bed patienten, forælderen eller værgen, der ledsager modtageren, om at rapportere bivirkninger til lægen eller klinikken, hvor vaccinen blev administreret.
- Inden vaccination skal patienten, forælderen eller værgen gives de vaccineinformationserklæringer, der kræves i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside (www.cdc.gov/vaccines).
- Fortæl patienten, forælderen eller værgen, at det amerikanske sundhedsministerium har etableret et system til rapportering af bivirkningsrapporter vedrørende vacciner (VAERS) til at acceptere alle rapporter om formodede bivirkninger efter administration af enhver vaccine, herunder, men ikke begrænset til, rapportering af hændelser, der kræves i henhold til National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986. VAERS' gratisnummer er 1-800-822-7967. Rapporteringsformularer kan også fås på VAERS' hjemmeside på (www.//vaers.hhs.gov/).

Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patentinformation: www.merck.com/product/patent/home.html

De heri viste varemærker ejes af deres respektive virksomheder.

Ophavsret ©1996-20XX Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskab af **Merck & Co., Inc.**
Alle rettigheder forbeholdes.

uspi-v251-i-XXXXrXXX